

IMPACTO DE LA INMUNOTERAPIA ALÉRGICO-ESPECÍFICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA ATENDIDOS EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD DE COLOMBIA

Andrés Puerto Fuentes¹, Susana Uribe Garcia¹, Víctor Calvo¹

1. Grupo de alergología clínica y experimental GACE. Facultad de medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

RESUMEN

Introducción: El asma es una enfermedad crónica y potencialmente grave que afecta a cerca de 300 millones de personas, es en un 80% de los casos de etiología alérgica, por lo que la inmunoterapia (IT) con extracto alérgico es una alternativa terapéutica que busca modular el curso natural de la enfermedad. La mayoría de los niños con asma usan corticosteroides inhalados (ICS), el beneficio adicional de inmunoterapia en niños asmáticos debe ser evaluado. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la inmunoterapia en un grupo de pacientes pediátricos con asma, atendidos en una institución de salud de Colombia. **Materiales y métodos:** Estudio observacional descriptivo con componente analítico de corte transversal. Se incluyeron 62 pacientes pertenecientes al estudio original RATTA (Research About Tropical Trends in Asthma), con diagnóstico de asma alérgica, sensibilizados a ácaros del polvo y en tratamiento con mínimo 6 dosis de inmunoterapia con extractos alérgicos de ácaros. Para evaluar el efecto de la inmunoterapia se realizaron evaluaciones de puntuación ACT (Asthma Control Test, por sus siglas en inglés), escala de tratamiento GINA (Global Initiative for Asthma) y valores de espirometría previos al inicio de la IT (T0) y en una segunda evaluación (T1) posterior. **Resultados:** Al evaluar el efecto de IT en la puntuación ACT, se encontró que previo al inicio de esta, 30 pacientes tenían un asma no controlada, 28 un buen control y 4 pacientes un asma totalmente controlada. De los 30 pacientes con asma no controlada, un 46,7% (n=14) logró un buen control del asma y un 23,3% (n=7) alcanzó un control total de la patología. En la evaluación de la percepción de los pacientes sobre la mejoría con la IT, el 9,75% percibió una respuesta menor del 50%, un 45,2% una respuesta entre el 50%-89% y

un 42 % refirió una respuesta igual o mayor al 90%. En total un 70% de los pacientes alcanzó un control parcial o total de la patología con la IT $p= (0,096)$. Se encontró un efecto significativo en el valor absoluto pre y post broncodilatador del VEF1 de la espirometría. **Conclusiones:** Se observaron cambios significativos en las puntuaciones ACT, escala GINA, el valor absoluto del VEF1 y la percepción de mejoría de la enfermedad en la población evaluada con la inmunoterapia específica para ácaros.

Palabras clave: Asma, pediatría, inmunoterapia, ácaros, espirometría, rinitis

SUMMARY

Introduction: Asthma is a chronic and potentially serious disease that affects nearly 300 million people, it is in 80% of cases of allergic etiology, so immunotherapy (IT) with allergenic extract is a therapeutic alternative that seeks modulate the natural course of the disease. Most children with asthma use inhaled corticosteroids (ICS), the added benefit of immunotherapy in asthmatic children should be evaluated.

Objective: To evaluate the effect of immunotherapy in a group of pediatric patients with asthma, treated at a Colombian health institution.

Materials and methods: Observational descriptive study with analytical cross-sectional component. Sixty-two patients from the original RATTA study (Research About Tropical Trends in Asthma), diagnosed with allergic asthma, sensitized to dust mites and treated with at least 6 doses of immunotherapy with allergenic mite extracts were included. To assess the effect of immunotherapy, assessments of ACT score (Asthma Control Test), GINA (Global Initiative for Asthma) treatment scale, and spirometry values were performed prior to the initiation of IT (T0) and in a second subsequent evaluation (T1). Results: When evaluating the effect of IT on the ACT score, it was found that prior to the start of this score, 30 patients had uncontrolled asthma, 28 had good control and 4 patients had fully controlled asthma. Of the 30 patients with uncontrolled asthma, 46.7% ($n = 14$) achieved good asthma control and 23.3% ($n = 7$) achieved total control of the pathology. In the evaluation of patients' perception of improvement with IT, 9.75% perceived a response of less than 50%, 45.2% a response between 50% -89% and 42% reported an answer. equal to or greater than 90%. In total, 70% of the patients achieved partial or total control of the

pathology with IT $p = (0.096)$. A significant effect was found in the absolute pre and post bronchodilator value of FEV1 of spirometry. **Conclusions:** Significant changes were observed in the ACT scores, the GINA scale, the absolute value of FEV1 and the perception of improvement of the disease in the population evaluated with specific mite immunotherapy.

Key words: Asthma, pediatrics, immunotherapy, mites, spirometry, rhinitis

Introducción

El asma es un problema de salud mundial. Una enfermedad crónica y potencialmente grave que afecta aproximadamente 300 millones de personas de todas las edades, países y grupos étnicos¹. En Colombia la prevalencia ha aumentado, del 10% en el año 2004 ² al 12.1% en el año 2010 ³, convirtiéndose en una enfermedad de interés público por su alta prevalencia y el aumento constante de nuevos pacientes con la enfermedad. Clínicamente consiste en síntomas como disnea, tos, opresión en el pecho y sibilancias asociado a una disminución en el flujo de aire espiratorio con reversibilidad en una prueba espirométrica pre y post broncodilatador ⁴. Existen diferentes factores asociados al desarrollo de la patología y a su gravedad. La identificación de estos factores puede ser compleja y varían de acuerdo a la población estudiada. Algunos factores que pueden desencadenar o empeorar los síntomas del asma incluyen infecciones virales, alérgenos (ejemplo, ácaros, pólenes, cucarachas), humo de tabaco, ejercicio y estrés. Los factores genéticos se encuentran dentro de este grupo, sin embargo, por sí solos no son determinantes de la enfermedad ⁵.

La atopia es reconocida como el principal factor de riesgo no modificable para el desarrollo del asma. Se estima que entre el 60 al 80% de los pacientes asmáticos pueden tener sensibilización mediada por inmunoglobulina E (IgE) a alguna sustancia del medio ambiente, lo cual sugiere una fuerte relación entre la sensibilización y el desarrollo de la enfermedad ⁶. Esta respuesta inflamatoria IgE mediada de tipo 2 es crucial en el asma alérgica ⁷. Por lo que la inmunoterapia (IT) con extracto alérgico ha sido la única terapia que modifica el curso natural de la enfermedad, cambiando a una respuesta inflamatoria Th1 ⁸, logrando mejoría clínica duradera hasta en 70% de

los pacientes tratados, porcentaje que varía de acuerdo al órgano afectado y el extracto de alérgeno utilizado ⁹.

En la ciudad de Medellín se ha realizado un esfuerzo por evaluar el papel de diferentes factores en el desarrollo de la patología. El proyecto RATA (Research About Tropical Trends in Asthma) que se inició el 2014 en la ciudad de Medellín, tuvo como objetivo principal evaluar posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo del asma, con el objetivo de generar medidas de prevención e intervención para un mayor control de la patología¹⁰. A partir de ese estudio, se han podido identificar diversos factores ambientales que pueden influir en el asma.

En Colombia ya se realizó un estudio evaluando el efecto de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica, sin embargo, el seguimiento al año tuvo limitaciones por el pequeño tamaño de muestra, ya que inició el estudio con 42 pacientes y para su análisis final sólo obtuvo 21 pacientes¹¹. Por lo anterior, el presente estudio evaluó el efecto de la inmunoterapia (ITSC) en una muestra de pacientes pediátricos con asma, atendidos en un servicio de referencia de alergología

Materiales y métodos

Estudio observacional descriptivo con componente analítico de corte transversal. Se reclutaron 62 pacientes del proyecto RATA¹⁰, realizado en el año 2016, el cual estuvo conformado por 150 pacientes con diagnóstico clínico de asma según la estrategia GINA⁴, con espirometría pre y post broncodilatador, residentes en Medellín (Antioquia, Colombia), entre los 6 y los 17 años, que buscó hacer una caracterización clínica y sociodemográfica de los pacientes con asma y además de factores asociados a la enfermedad como cuantificación de IgE y sensibilización a alérgenos. Se continuó el estudio con un subgrupo de pacientes que tenían manejo con IT, para determinar cuál sería el efecto de este tratamiento en la enfermedad, por lo que la selección de los pacientes se realizó por conveniencia clínica ¹². Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de la IPS Universitaria de los pacientes participantes del proyecto RATA, donde se tuvo como criterios de inclusión tener mínimo seis dosis de IT con extracto de ácaro del polvo doméstico (HDM por sus siglas en inglés) ya fuera duo: *Dermatophagoides farinae* (Der f) y *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) o trio: Der f, Der p y *Blomia tropicalis* (Blo t). Administrada por

vía subcutánea o por vía sublingual. Se evaluaron en las historias clínicas: Cuestionario de la Prueba de Control del Asma (Asthma Control Test™ – ACT) , consistente en 5 preguntas en relación a la frecuencia de los síntomas asmáticos (sibilancias, tos nocturna y diurna, tos con la actividad física, despertares nocturnos) y uso de medicación de rescate que el paciente ha necesitado en las 4 semanas previas, con puntuaciones de 5 - (peor control) a 25 (control total), 25: asma totalmente controlada, 24-19: asma bien controlada ,18-5: asma no controlada. Puntuación GINA, que evalúa la medicación necesaria para el control del asma. Ésta se puntuó según el escalón terapéutico descrito en GINA que comprende 5 escalones, adjudicando a cada escalón la puntuación de 1 a 5. Los escalones 1 y 2 son los que incluyen medicación para controlar asma leve y el escalón 5 para el asma grave. Los pacientes seleccionados debían tener reporte de espirometría antes del inicio de la IT.

Se excluyeron pacientes que tenían diagnóstico de otras enfermedades pulmonares y que no cumplieran con los requisitos mencionados. De los 150 pacientes originales del estudio RATA, 62 pacientes cumplieron los criterios mencionados y fueron evaluables, se dividieron en dos grupos, mínimo 6 dosis a 18 dosis de IT y pacientes con más de 18 dosis de IT. Adicionalmente se realizó una evaluación de su estado actual de salud por lo que, se les llamó telefónicamente y se les invitó a ser parte del estudio. A cada participante le fue explicado los riesgos y beneficios, se realizó consentimiento informado y se aplicó el cuestionario modificado y abreviado del DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas), para obtener información sobre las condiciones de vivienda y factores sociodemográficos. Se midió la talla, el peso y se calculó el índice de masa corporal (IMC).

La respuesta a la IT se evaluó teniendo en cuenta las puntuaciones de ACT, estratificación GINA y valores de espirometría previo al inicio, y en el momento de la evaluación clínica del estudio, donde se determinó el número de dosis que llevaban hasta ese momento. Se preguntó por la percepción de respuesta a la IT basándose en escala visual análoga de 0 a 100%, siendo 0% sin mejoría y 100% una completa mejoría de los síntomas bronquiales, donde se clasificó sin respuesta cuando era menor del 50%, respuesta parcial del 50-89% y respuesta total mayor o igual 90%.

Se evaluó el efecto de la inmunoterapia alérgeno específica, teniendo en cuenta la variable del tiempo, siendo mínimo seis dosis y máximo 54 dosis de IT. Se tiene en

cuenta este número de dosis como mínimo porque en la literatura se ha descrito respuesta tan temprana como 6 dosis¹³. Se realizó análisis por subgrupos de pacientes con inmunoterapia que recibieron hasta 18 dosis y más de 18 dosis. Se definió como un efecto positivo del tratamiento con inmunoterapia, cuando había un aumento en la puntuación ACT y una disminución de estratificación en la escala GINA en el momento en que se evaluó al paciente, con respecto a lo registrado en la historia clínica previo al inicio de la IT. Estas puntuaciones iniciales fueron tomadas del estudio base (RATTA), en el cual usaron el ACT genérico y donde los padres o acudientes de los niños respondían las preguntas, por lo que no se usó el ACT pediátrico para poder compararlos. Se determinó sin efecto de la IT cuando no se registró ningún cambio en puntuación ACT o estratificación GINA o una disminución en la puntuación ACT y aumento en la estratificación GINA.

Finalmente se les realizó espirometría pre y post broncodilatador, por personal entrenado en la realización del examen. Se contó con el espirómetro Easy on-PC, previamente calibrado. Todos los datos fueron consignados en la historia clínica del paciente. La recolección de datos, el análisis de las historias clínicas que cumplieran los criterios de inclusión y la realización de pruebas se realizó de Mayo del 2018 a Enero del 2020.

Plan de análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de los aspectos sociodemográficos y clínicos de los pacientes se utilizaron distribuciones absolutas, relativas e indicadores de resumen como la media aritmética, la desviación estándar, valores mínimos y valores máximos. Se estableció el criterio de normalidad de algunas variables por medio de la prueba de Shapiro-Francia. Para evaluar el efecto de la inmunoterapia por medio de la puntuación ACT, el paso GINA y la espirometría pre y post broncodilatador, antes y después de la inmunoterapia se aplicó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, complementado con el tamaño de efecto del coeficiente de correlación biserial. Para de la decisión clínica ACT se utilizó la prueba de McNemar-Bowker; un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Respecto a la relación de las condiciones

de la inmunoterapia según la mejoría del paciente después de la IT, se aplicó la prueba chi- cuadrado de independencia de la razón de verosimilitud; de igual manera, se evaluó la fuerza de asociación por medio de la razón de proporción (RP) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (I.C. 95%).

Resultados

Aspectos sociodemográficos

En la distribución sociodemográfica del estudio se encontró que de la población total el 74,2% eran hombres. La edad promedio fue $11,3 \pm 2,8$ [6; 16] años. El 96,8% vive en zonas urbanas, con un 3,2% en zonas rurales. Analizando el IMC de los pacientes del estudio se observó que 78,3% de los pacientes estaba en rangos de normalidad, un 6,7% tenían bajo peso, mientras un 15% sobrepeso; no se encontraron pacientes con obesidad. Del total de pacientes evaluados sólo un 16,7% de los pacientes informó convivir con fumadores (Tabla 1).

Aspectos sociodemográficos de los pacientes pediátricos

Tabla 1. Distribución de los aspectos sociodemográficos de los pacientes pediátricos.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sexo	<i>Hombres</i>	46	74,2%
	<i>Mujeres</i>	16	25,8%
Edad en años*		11,3 \pm 2,8 [6; 16]	
Zona	<i>Urbana</i>	60	96,8%
	<i>Rural</i>	2	3,2%
Estrato socioeconómico	<i>Bajo</i>	21	33,9%
	<i>Medio</i>	37	59,7%

	<i>Alto</i>	4	6,4%
Clasificación IMC (n=60)	<i>Bajo peso</i>	4	6,7%
	<i>Normal</i>	47	78,3%
	<i>Sobrepeso</i>	9	15,0%
Tabaquismo en casa (n=60)	<i>Si</i>	10	16,7%
	<i>No</i>	50	83,3%

*Los datos se presentan en media aritmética \pm desviación estándar. [valor mínimo; valor máximo]

Aspectos clínicos de los pacientes pediátricos en manejo con inmunoterapia

El 96,8% de los pacientes tenían diagnóstico de rinitis asociado a asma, un 27,4% con diagnóstico de dermatitis atópica y un 61,3% de conjuntivitis alérgica. El promedio de edad de inicio de síntomas respiratorios fue de $5 \pm 1,7$ años, con antecedente de bronquiolitis en el 27,4% de los pacientes, siendo definida como la presencia de sibilancias antes de los tres años; en el análisis de este subgrupo de pacientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al inicio de inmunoterapia la sensibilización predominante fue a Der p y Der f, ambas con un 93,6%, seguida por Blo t en un 58,1%. El 62,9% de los pacientes estaban en manejo con IT duo y un 33,9% con IT trío, un 3,2% comenzaron IT duo y cambiaron a IT trío luego de las primeras seis dosis. La vía subcutánea fue la de mayor uso en un 90,3%. (Tabla 2).

Se evaluó la percepción de la respuesta a la IT por medio de la escala visual análoga, se encontró que el 9,75% (n=6) de los pacientes tuvo una respuesta menor del 50%, un 48,4% (n=30) una respuesta entre el 50%-89% y un 41,9% (n=26) de los pacientes refirió una respuesta mayor o igual del 90%. (Tabla 2). En promedio el número de dosis de inmunoterapia recibidas por los pacientes al momento de la evaluación fue de $28 \pm 12,5$ [6; 54], siendo 6 y 54 el número mínimo y máximo de dosis de IT respectivamente.

Tabla 2. Aspectos clínicos de los pacientes pediátricos.

		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Rinitis	<i>Si</i>	60	96,8%
	<i>No</i>	2	3,2%
Dermatitis	<i>Si</i>	17	27,4%
	<i>No</i>	45	72,6%
Conjuntivitis	<i>Si</i>	38	61,3%
	<i>No</i>	24	38,7%
Edad de inicio síntomas respiratorios en años		5 ± 1,7 [1; 8]	
Antecedentes de bronquiolitis	<i>Si</i>	17	27,4%
	<i>No</i>	44	71,0%
	<i>Sin dato</i>	1	1,6%
Sensibilizado Blot	<i>Si</i>	36	58,1%
	<i>No</i>	26	41,9%
Sensibilizado Derf	<i>Si</i>	58	93,6%
	<i>No</i>	4	6,4%
Sensibilizado Derp	<i>Si</i>	58	93,6%
	<i>No</i>	4	6,4%
Tipo de inmunoterapia	<i>Dúo</i>	39	62,9%
	<i>Trío</i>	21	33,9%

	<i>Pacientes que iniciaron con sublingual duo y se cambió a IT trío vía subcutanea</i>	2	3,2%
Ruta de inmunoterapia	<i>Subcutánea</i>	56	90,3%
	<i>Sublingual</i>	4	6,5%
	<i>Pacientes que iniciaron con sublingual duo y se cambió a IT trío vía subcutanea</i>	2	3,2%
Respuesta a la inmunoterapia	<i>Menor de 50%</i>	6	9,7%
	<i>Entre 50% y 89%</i>	30	48,4%
	<i>Mayor e igual de 90%</i>	26	41,9%
# dosis de inmunoterapia		28 ± 12,5 [6; 54]	

*Los datos se presentan en media aritmética ± desviación estándar. [valor mínimo; valor máximo]

Efecto de la inmunoterapia por medio de puntuación ACT, paso GINA y espirometría pre y post broncodilatador

Al evaluar el efecto clínico de IT en la puntuación ACT, se encontró que previo al inicio de esta, 30 pacientes tenían un asma no controlada, 28 un buen control y 4 pacientes un asma totalmente controlada. De los 30 pacientes con asma no controlada al hacer la evaluación posterior a la IT, un 30% (n=9) continuó sin control del asma, 46,7% (n=14) logró un buen control del asma y un 23,3% (n=7) alcanzó un control total de la enfermedad.

En los 28 pacientes con buen control del asma, al hacer la evaluación posterior a la IT, un 10,7% (n=3) tuvieron un empeoramiento de la condición con puntuación de ACT que los calificaba en asma no controlada, un 42,9% (n=12) continuaron con un buen control, mientras que un 46,4% (n=13) logró control total del asma. Cuando se evalúan a los 4 pacientes que iniciaron con un control total del asma, se encontró que ninguno de los pacientes tuvo asma no controlada, un 50%(n=2) disminuyeron

puntuaciones de ACT llegando a buen control y un 50% (n=2) continuaron con un control total. De los 62 pacientes evaluados, un 19,4% (n=12) después del tratamiento con IT tenían puntuaciones de ACT que clasifica el asma como no controlada, un 45,2% (n=28) lograron un buen control del asma y un 35,5% (n=22) alcanzaron una puntuación de ACT de 25 para un control total del asma (Tabla 3). Estos resultados fueron estadísticamente significativos con una $p=0,00006$.(Figura 1).

Tabla 3. Efecto de la inmunoterapia de acuerdo a la puntuación ACT.

Puntuación ACT (McNemar-Bowker; $p= (0,00006)$)	Antes de la inmunoterapia	Después del tratamiento con la IT		
		Asma no controlada (%)	Buen control del asma (%)	Control total del asma (%)
Asma no controlada	30 (100%)	9 (30,0%)	14 (46,7%)	7 (23,3%)
Buen control del asma	28 (100%)	3 (10,7%)	12 (42,9%)	13 (46,4%)
Control total del asma	4 (100%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)
Total	62 (100%)	12 (19,4%)	28 (45,2%)	22 (35,5%)

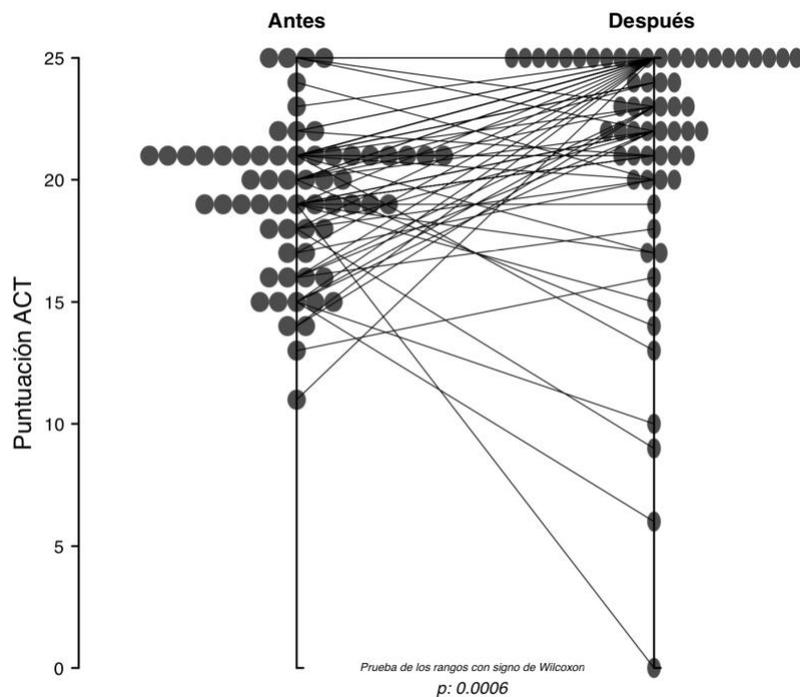


Figura 1. Efecto de la inmunoterapia de acuerdo a puntuación ACT.

Efecto de la inmunoterapia respecto a puntuación ACT por subgrupos de dosis

Se realizó un análisis por subgrupos teniendo en cuenta el número de dosis de IT que se tenían en el momento de la evaluación. Se analizaron los pacientes que tenían menos de 18 dosis y aquellos con más de 18 dosis.

Efecto de inmunoterapia según puntuación ACT en pacientes con 6 a 18 dosis

Un total de 21 pacientes tenían menos de 18 dosis de IT al momento de la evaluación, de estos 9 pacientes tenía diagnóstico de asma no controlada por puntuación ACT, de los cuales un 22,2% (n=2) continuó con un asma no controlada al momento de la evaluación del tratamiento con IT, un 44,4% (n=4) logró un buen control del asma y un 33,3%(n=3) de los pacientes tenían puntuación ACT que los calificaba como

control total del asma al momento de la evaluación del tratamiento con IT. Se encontró que 11 pacientes tienen un buen control del asma previo al inicio de la IT, de estos un 18,2% (n=2) tuvieron un asma no controlada al momento de la evaluación del tratamiento de la IT, 36,4%(n=4) continuaron con un buen control del asma y un 45,5%(n=5) lograron un control total del asma al momento de la evaluación. Un solo paciente con menos de 18 dosis de IT tenía un control total de asma previo al inicio de la IT, este paciente al momento de la evaluación tuvo puntuaciones de ACT que lo clasificaban como un buen control del asma. En total 19% (n=4) de los 21 pacientes con menos de 18 dosis no lograron un control del asma según puntuaciones de ACT al momento de la evaluación de la IT. Un 42,9% (n=9) tuvieron un buen control del asma y un 38,1%(n=8) un control total del asma al momento de la evaluación. Estos resultados obtuvieron una p=0,096 por lo que no fueron estadísticamente significativos. (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto de IT en la puntuación ACT en pacientes con 6-18 dosis de IT

Puntuación ACT (McNemar-Bowker; p= (0,096)	Antes de la inmunoterapia	Después del tratamiento con la IT		
		Asma no controlada (%)	Buen control del asma (%)	Control total del asma (%)
Asma no controlada	9 (100%)	2 (22,2%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)
Buen control del asma	11 (100%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	5 (45,5%)
Control total del asma	1 (100%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0%)
Total	21 (100%)	4 (19%)	9 (42,9%)	8 (38,1%)

Efecto de inmunoterapia según puntuación ACT en pacientes con más de 18 dosis

De los 62 pacientes del estudio, 41 pacientes tenían más de 18 dosis de IT. Al momento de la evaluación de estos, 21 pacientes tenían asma no controlada previo al inicio de la IT, de los cuales un 33,3%(n=7) continuaron con asma no controlada en el momento en que fueron evaluados, un 47,6%(n=10) alcanzaron un buen control del asma y un 19% (n=4) lograron un control total del asma. Una puntuación ACT que clasificaba a los pacientes con buen control del asma previo al inicio de la IT, se encontró en 17 pacientes, de los cuales un 5,9% (n=1) disminuyó puntuaciones de ACT al momento de la evaluación, clasificandolo en asma no controlada. Un 47,1%(n=8) continuaron con buen control del asma y un 47,1%(n=8) lograron un control total del asma al momento de la evaluación. Del total de los 41 pacientes evaluados en este subgrupo, un 19,5% (n=8) tenían un asma no controlada al momento de la evaluación, un 46,3% (n=19) tenían un buen control del asma y un 34,1%(n=14) alcanzaron un control total del asma en el momento en el que fueron evaluados. Los resultados fueron estadísticamente significativos con una p= 0,001. (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto de IT en la puntuación ACT en pacientes con más de 18 dosis

Clasificación según ACT (McNemar-Bowker; p= (0,001))	Antes de la inmunoterapia	Después del tratamiento con la IT		
		Asma no controlada (%)	Buen control del asma (%)	Control total del asma (%)
Asma no controlada	21 (100%)	7 (33,3%)	10 (47,6%)	4 (19%)
Buen control del asma	17 (100%)	1 (5,9%)	8 (47,1%)	8 (47,1%)
Control total del asma	3 (100%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Total	41 (100%)	8 (19,5%)	19 (46,3%)	14 (34,1%)

Efecto clínico de la inmunoterapia según escalafón terapéutico de la estrategia GINA

Al evaluar el cambio en el paso de tratamiento para el asma establecido por la estrategia GINA, se encontró que, ningún paciente se encontraba en el paso 1 de tratamiento, 19,4% (n=12) estaban en el paso 2 de tratamiento, 46,8% (n=29) estaban en el paso 3 del escalafón terapéutico, 33,8% (n=21) estaban en paso 4 y ningún paciente estaba en el paso 5 del escalafón terapéutico. En la evaluación posterior al inicio de la inmunoterapia, 3,22%(n=2) no tenían ningún tipo de manejo con medicamentos para el asma, 22,6%(n=14) estaban en paso 1 de la estratificación GINA, un 45,2% (n=28) estaban en paso 2 de tratamiento, un 22,6% (n=14) estaban en paso 3 de manejo, un 4,8% (n=3) se encontraban en el paso 4 del escalón terapéutico y un 1,6% (n=1) de los pacientes estaba en paso 5 de manejo médico según estrategia GINA (Tabla 6). Se observó que previo al inicio de la inmunoterapia la mayoría de los pacientes evaluados (80,6%) estaban en los pasos 3 y 4 de estratificación GINA, en el momento de la evaluación posterior al inicio de la IT se encontró que un 67,6%, la mayoría de los pacientes, estaban en los pasos 1, 2 y 3 de estratificación GINA. Estos resultados fueron estadísticamente significativos con una $p= 0,001$. (Figura 2)

Tabla 6. Efecto de la inmunoterapia de acuerdo al escalón terapéutico según estrategia GINA

Escalón terapéutico según estrategia GINA <small>(McNemar-Bowker; p= 0,001)</small>	Antes de la inmunoterapia	Después de la inmunoterapia
Paso 0	0 (0%)	2 (3,22%)
Paso 1	0 (0%)	14 (22,6%)
Paso 2	12 (19,4%)	28 (45,2%)
Paso 3	29 (46,8%)	14 (22,6%)
Paso 4	21 (33,8%)	3 (4,8%)

Paso 5	0 (0%)	1 (1,6%)
Total	62 (100%)	62(100%)

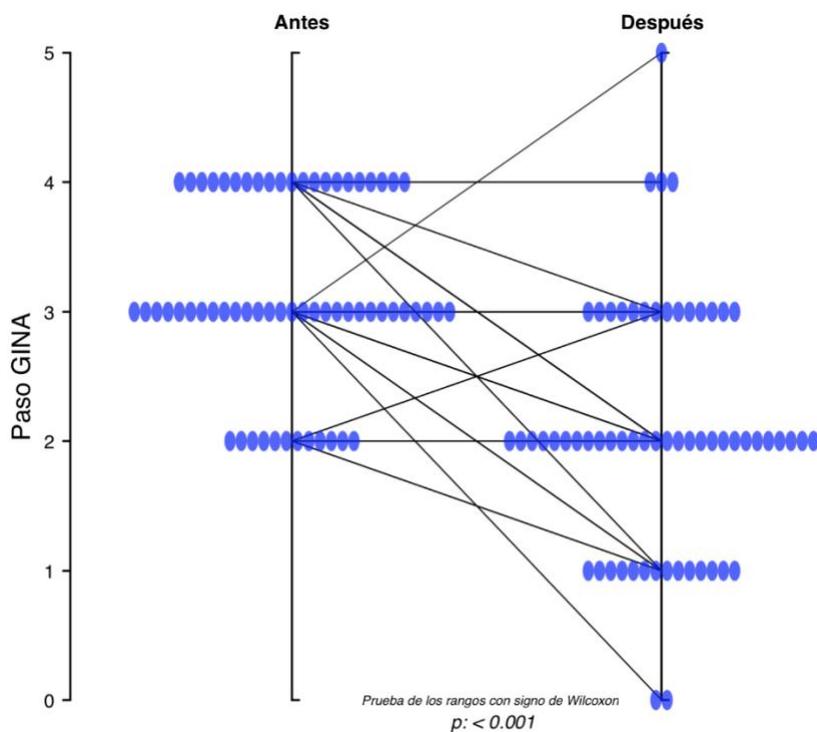


Figura 2. Impacto de la inmunoterapia de acuerdo al paso terapéutico de la estrategia GINA. Se observan los pacientes representados en azul la estratificación de tratamiento en escalafón GINA, previo al inicio de la IT y en la evaluación posterior a las dosis de IT.

Efecto clínico según escalafón terapéutico de estrategia GINA en pacientes con 6-18 dosis de IT

Al realizar el análisis por subgrupos, en los pacientes con 6 a 18 dosis de IT, se encontró que de los 21 pacientes previo al inicio de la IT, el 14,3% (n=3) estaban en paso 2 de escalafón terapéutico, el 47,6% (n=10) se encontraban en paso 3 del escalafón y un 38,1 % de los pacientes se encontraba en paso 4 de escalafón terapéutico GINA. En el momento de la evaluación de los pacientes que se

encontraban en paso 2 del escalafón, un 33,3% (n=1) logró llegar a paso 1 y un 66,7% (n=2) requirió aumento de medicación con una ubicación en paso 3 de escalafón terapéutico GINA. De los pacientes que se encontraban en paso 3 de GINA, 70% (n=7) lograron reducción de medicamentos de control de la enfermedad ubicándolos en paso 1 y 2 de escalafón terapéutico y un 30% (n=3) continuaron en paso 3. En el momento de la evaluación de los 8 pacientes que se encontraban en paso 4 de estratificación GINA, un 100%(n=8) lograron disminuir a los pasos 2 y 3 de escalafón terapéutico GINA. (Tabla 7)

Tabla 7. Efecto de IT en la puntuación GINA en pacientes con 6-18 dosis.

Escalón GINA <small>La prueba de los signos p<0,001)</small>	Antes de la IT	Después del tratamiento con la IT		
		Paso 1	Paso 2	Paso 3
Paso 2	3 (100%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)
Paso 3	10 (100%)	1 (10,0%)	6 (60%)	3 (30,0%)
Paso 4	8 (100%)	0 (0,0%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Total	21 (100%)	2 (9,5%)	11 (52,4%)	8 (38,1%)

Efecto clínico según escalafón terapéutico de estrategia GINA en pacientes con más de 18 dosis de IT

Al realizar el análisis por subgrupos, en los pacientes con más 18 dosis de IT, se encontró que de los 41 pacientes previo al inicio de la IT, 9 pacientes estaban en paso 2 de escalafón terapéutico, 19 pacientes se encontraban en paso 3 del escalafón y 13 pacientes se encontraba en paso 4 de escalafón terapéutico GINA. En el momento de la evaluación de los pacientes que se encontraban en paso 2 del escalafón, un 44,4% (n=4) logró llegar a paso 1, un 33,3% (n=3) continuo en paso 2 y un 22,2%(n=2) requirió aumento de medicación con una ubicación en paso 3 de

escalafón terapéutico GINA. De los pacientes que se encontraban en paso 3 de GINA, un 10,5%(n=2) no tenía ninguna medicación en el momento de la evaluación, un 26,3% (n=5) y un 36,8%(n=7) lograron reducción de medicamentos de control de la enfermedad ubicándolos en paso 1 y 2 de escalafón terapéutico respectivamente, Un 21,1% (n=4) continuaron en paso 3, se encontró que 1 paciente se ubicó en paso 5 de escalafón terapéutico. En el momento de la evaluación de los 13 pacientes que se encontraban en paso 4 de estratificación GINA, un 76,9% (n=10) lograron disminuir a los pasos 1 y 2 de escalafón terapéutico GINA y 23,1% (n=3) continuaron en paso 4 de escalafón terapéutico (tabla 8)

Tabla 8. Efecto de IT en la puntuación GINA en pacientes con más de 18 dosis.

Escalón GINA La prueba de los signos $p<0,001$)	Antes de la IT	Después del tratamiento con la IT					
		Paso 0	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	Paso 5
Paso 2	9 (100%)	0 (0,0%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Paso 3	19 (100%)	2 (10,5%)	5 (26,3%)	7 (36,8%)	4 (21,1%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)
Paso 4	13 (100%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	7 (53,8%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)
Total	41 (100%)	2 (4,9%)	12 (29,3%)	17 (41,5%)	6 (14,6%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)

Efecto de la inmunoterapia de acuerdo a espirometría pre y post broncodilatador

Al evaluar el efecto de la IT de acuerdo al VEF1 porcentual y numérico (Litros) se encontró que los valores del VEF1 pre B2 agonista previos al inicio de la IT, presentaron una mediana de 1,52 (96%) con un valor posterior al manejo con IT de una mediana de 1,87(98,5%) con un valor de $p < 0,0001$ con un tamaño de efecto de -0,34 (-0,48 a -0,17) para el numérico. Los resultados para los valores del VEF1 post B2 agonistas fueron de 1,66 (99%) previo al inicio de IT y secundario al manejo se

encontraron valores del 1,87 (98,5%) con una $p= 0,0005$ con un tamaño de efecto de -0,28 (-0,43 a -0,11) para el numérico; no se hallaron diferencias estadísticamente significativa en los VEF1 porcentuales al manejo con IT. (Tabla 9).

Tabla 9. Efecto de la inmunoterapia de acuerdo a espirometría pre y post broncodilatador

	Antes Me (RI)	Después Me (RI)	Valor p	Tamaño del efecto r_{bis} (I.C. 95%)
VEF1 pre#	1,52 (0,70)	1,87 (1,07)	<0,0001	-0,34 (-0,48 a -0,17)
VEF1 post#	1.66 (0.64)	1.87 (1.13)	0,0005	-0,28 (-0,43 a -0,11)
VEF1 pre%	96 (15)	96 (19)	0,8393	0,01 (-0,17 a 0,19)
VEF1 post%	99 (16)	98,5 (17)	0,8022	0,07 (-0,11 a 0,24)
% cambio VEF1	3,5 (9)	4,5 (10)	0,7862	0,04 (-0,14 a 0,22)

Me: Mediana. RI: Rango Intercuartílico. r_{bis} : correlación biserial.

Evaluación del efecto de la inmunoterapia en población pediátrica con diagnóstico de asma

Se evaluó el efecto de la inmunoterapia como fue especificado en la metodología, teniendo en cuenta dos variables: puntuación ACT y GINA. Del total de pacientes evaluados, 79% (n=49) mostraron mejoría después de la inmunoterapia verificada por medio de la respuesta en la puntuación ACT y el paso de la estrategia GINA, considerado como un efecto positivo. Respecto a las comorbilidades, en los pacientes con rinitis se presentó una mejoría de los valores en ACT y GINA con la inmunoterapia en el 80% de los pacientes, mientras que para dermatitis atópica y conjuntivitis fue del 76,5% y 79.8% respectivamente. Un 72,2% de los pacientes sensibilizados a Blo t y un 81% de pacientes sensibilizados a Der p presentó una mejoría en valores de ACT y GINA, si bien el porcentaje de cambio en ambas puntuaciones fue menor en los pacientes sensibilizados con Blo t frente a los

sensibilizados a Der p, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 10).

Tabla 10. Evaluación del efecto de la inmunoterapia en población pediátrica con diagnóstico de asma

		Efecto de la IT		Valor p	RP (I.C. 95%)
		Efecto +	Sin efecto		
Sexo	<i>Hombres</i>	38 (82,6%)	8 (17,4%)	0,255	1,20 (0,84 a 1,71)
	<i>Mujeres</i>	11 (68,8%)	5 (31,3%)		
Edad en años*		12 [4]	11 [4]	0,548	N.A
Estrato económico	<i>Bajo</i>	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0,696	0,95 (0,71 a 1,26)
	<i>Medio-Alto</i>	33 (80,5%)	8 (19,5%)		
Rinitis	<i>Si</i>	48 (80,0%)	12 (20,0%)	0,355	1,60 (0,40 a 6,43)
	<i>No</i>	1 (50,0%)	1 (50,0%)		
Dermatitis	<i>Si</i>	13 (76,5%)	4 (23,5%)	0,763	0,96 (0,71 a 1,29)
	<i>No</i>	36 (80,0%)	9 (20,0%)		
Conjuntivitis	<i>Si</i>	30 (78,9%)	8 (21,1%)	0,984	0,99 (0,77 a 1,30)
	<i>No</i>	19 (79,2%)	5 (20,8%)		
Sensibilización Blo t	<i>Si</i>	26 (72,2%)	10 (27,8%)	0,111	0,82 (0,64 a 1,04)
	<i>No</i>	23 (88,5%)	3 (11,5%)		
Sensibilización	<i>Si</i>	46 (79,3%)	12 (20,7%)	0,841	1,06 (0,59 a 1,89)

ón Der f	<i>No</i>	3 (75,0%)	1 (25,0%)		
Sensibilizaci ón Der p	<i>Si</i>	47 (81,0%)	11 (19,0%)	0,181	1,62 (0,60 a 4,35)
	<i>No</i>	2 (50,0%)	2 (50,0%)		
Tipo de IT	<i>Dúo</i>	32 (82,1%)	7 (17,9%)	0,592	1,07 (0,81 a 1,43)
	<i>Trío</i>	16 (76,2%)	5 (23,8%)		

*Los datos se presentan en Mediana [rango intercuartílico]

DISCUSIÓN

Los ácaros del polvo son uno de los alérgenos más comunes involucrados en el asma¹⁵. Las personas con asma alérgica a estos, presentan exacerbaciones recurrentes, mayor gravedad del asma y disminución de la función pulmonar. La IT alérgeno específica es la única terapia que ha demostrado modular el curso natural de esta enfermedad y mantenerla a través del tiempo. Por lo que varias guías recomiendan su uso en pacientes seleccionados ⁴. Existen pocos estudios que muestren evidencia sobre los efectos de IT en la función pulmonar, el control del asma y la calidad de vida en niños con asma alérgica.

Por lo tanto, en el presente estudio buscamos abordar el efecto que la IT puede tener en el asma, nuestro trabajo no aborda el efecto de inmunoterapia en niños con respecto a quejas de rinitis alérgica y / o conjuntivitis, sin tener asma. En total se seleccionaron 62 pacientes del estudio RATTA que cumplieron con los criterios de selección, el cual contaba con un total de 150 pacientes; la selección se realizó por conveniencia, para cumplir criterios muy específicos con el fin de garantizar la calidad de la información obtenida ya que esto nos permitía mejorar la inferencia clínica¹².

Al evaluar el efecto de la IT en estos pacientes, los resultados se basaron en tres elementos principales: ACT, escalafón de tratamiento GINA y cambios en VEF1 de espirometría, además de la evaluación de la percepción de los pacientes respecto a la mejora de su patología con la IT usando una escala visual análoga. La combinación de las puntuaciones ACT y GINA buscó determinar si la IT presentaba un efecto positivo o ningún efecto en la patología de los pacientes. En la literatura se encuentran

otros estudios que evalúan el efecto de la IT en el asma ^{16,17} , sin embargo nuestro estudio en latinoamérica es el único que combina estas variables.

Del total de 62 pacientes evaluados, 30 pacientes tenían un asma no controlada previo al inicio de la IT, logrando un control total de la patología al momento de la evaluación en 7 pacientes y un buen control en 10 . De los 28 pacientes con buen control del asma 12 continuaron con un buen control y 13 pacientes lograron un control total de la patología. En total 50 pacientes de los 62 pacientes evaluados estaban con un buen control o control total del asma en el momento de la evaluación. Los resultados fueron estadísticamente significativos, con una mejoría de la puntuación ACT. En varios estudios los síntomas de asma en población pediátrica no se pudieron calcular debido a la falta de estandarización y gran heterogeneidad clínica, sólo cuatro estudios realizados en niños en la revisión sobre inmunoterapia alérgica específica para asma realizada por Cochrane informaron este resultado. El metanálisis de estos estudios no mostró un efecto significativo de la IT en los síntomas del asma¹⁹ .

Un ensayo doble ciego controlado con placebo de IT con HDM realizado por Yu Hui et al.²⁰, del cual hicieron parte 90 niños con asma alérgica con o sin rinitis en un periodo de tres años, evaluó los síntomas de asma durante el día y la noche, y se registraron puntuaciones de estos. Los puntajes de los grupos de tratamiento y control disminuyeron desde el inicio del tratamiento. De acuerdo con la dosis de corticoides inhalados, las puntuaciones de los síntomas de asma del grupo de tratamiento fueron significativamente más bajas cada año en comparación con las del control grupo, siendo los resultados estadísticamente significativos . Como se mencionó, nuestro estudio también evidenció cambios estadísticamente significativos en la puntuación de síntomas antes y después de la IT, sin embargo, no contamos con grupo control. Aunque la IT pareció ser efectiva para la reducción de síntomas del asma en algunos de los estudios mencionados, no podemos sacar conclusiones al comparar con estos hallazgos, porque si bien los pacientes en los estudios descritos representan población pediátrica, no hay estandarización de las escalas con las que fueron evaluados los síntomas del asma. La heterogeneidad en los diferentes estudios, resalta la importancia de aplicar las escalas ACT y ACT pediátrica, para el seguimiento de pacientes con asma en manejo con IT para determinar de una forma objetiva el control de los síntomas, y resalta además la necesidad de realizar con

nuestra población un estudio con un grupo control, que logre determinar si los datos obtenidos en nuestro estudio seguirán siendo superiores al comparar con pacientes pediátricos con asma sin manejo con IT.

Al evaluar los subgrupos según el número de IT (hasta 18 dosis y más de 18 dosis), se encontraron diferencias importantes en las puntuaciones de ACT con una tendencia al buen control o control total del asma al momento de la evaluación, estos datos no lograron una significancia estadística en el subgrupo de hasta 18 dosis de IT, lo que es esperable teniendo en cuenta que si bien se han descrito respuesta desde la sexta dosis²¹, es a partir de la dosis 12-18, donde se evidencia los cambios importantes en la mejoría de los síntomas²². En el estudio de Yu Hui et al.²⁰ fué a partir de la dosis número 24, donde se evidenciaron los efectos importantes en la reducción de síntomas del asma, este efecto se sostuvo hasta culminar el tratamiento. Existen algunos criterios importantes que contribuyen significativamente a la eficacia de la IT, como el extracto de alérgenos utilizado para el tratamiento, la dosis y el protocolo, la selección de pacientes, la gravedad y el control del asma previos al inicio del tratamiento. Sin embargo, no logramos encontrar en la literatura factores que contribuyen a la velocidad de la respuesta. Es necesario identificar variables como el tiempo entre dosis, la adherencia al tratamiento, comorbilidades asociadas al asma, para determinar si estos elementos puedan influir en la velocidad de la respuesta en nuestros pacientes.

Al evaluar el escalafón terapéutico según la estrategia GINA, se encontró que previo al inicio de la IT un 80 % de los pacientes estaban clasificados en los paso 3 y 4 del escalafón terapéutico. En el momento en que los pacientes fueron evaluados un 67.7% de los pacientes se encontraba en los pasos 1, 2 y 3 de la estratificación GINA y solo un 4,8% estaba en el paso 4 de manejo. Los resultados fueron estadísticamente significativos con una $p=0,001$. Por lo tanto se puede observar que la inmunoterapia tuvo un efecto positivo en la disminución de medicamentos para controlar el asma, resultados similares como el de Tzu-Chun et al. ²¹, donde evaluaron la eficacia de la inmunoterapia subcutánea en 20 niños con asma alérgica a HMD y 20 niños como grupo control, encontrándose disminución estadísticamente significativa en la puntuación GINA en el seguimiento a seis meses en los pacientes con IT comparados con el grupo control. Adicional, en el presente estudio se presentaron cambios importantes en el porcentaje de pacientes que iniciaron en paso 3 (46,8% a 22,6%)

y en el paso 4 (33,8% a 4,8%) (Figura 2), pasando a paso 1 y 2 del GINA. Estos cambios en la estratificación de tratamiento según estrategia GINA antes y después del Inmunoterapia, nos habla de una disminución del número y dosis de medicamentos utilizados para el control del asma, lo que se correlaciona con lo encontrado en la mejoría en las puntuaciones de sintomatología de ACT.

Cuando se evaluó el efecto de la IT al combinar la puntuación ACT y estratificación GINA, del total de pacientes un 79% (n=49) mostraron mejoría después de la inmunoterapia, verificada por medio de la respuesta en la puntuación, considerado como un efecto positivo. Este resultado no mostró influencia según condiciones como edad del pacientes o comorbilidades asociadas, tampoco condiciones sociodemográficas. En general, se muestra una correlación de este efecto positivo determinado de manera objetiva por las puntuaciones explicadas, al compararlo con los datos obtenidos de la percepción de la efectividad de la IT clasificado por los pacientes mediante la escala visual análoga, donde se encontró que un 45,2% (n=28) tenían una respuesta entre el 50%-89% y un 41,9% (n=26) de los pacientes refirió una respuesta igual o mayor al 90 %. Se puede observar una correlación con el porcentaje de pacientes que mostraron mejoría en las puntuaciones, lo que nos hace pensar que los resultados obtenidos mostraron un efecto, en general, positivo, objetivado desde puntuación ACT y escalafón GINA. En una revisión Cochrane sobre la efectividad de la IT en pacientes con asma, incluyeron 90 estudios para un total de 3792 pacientes¹⁹. Catorce de los estudios incluidos se realizaron exclusivamente en niños, estos mostraron resultados heterogéneos en cuanto a reducción de uso de medicamentos y la mejoría de los síntomas de asma, no se determinó como tal el efecto global de la IT sobre el asma, ya que las variables fueron analizadas individualmente. En el estudio de Riyadh H. et al.²⁰ los resultados de IT en la reducción de los síntomas (66%), el uso de medicamentos (66%) y los episodios del asma (69%) fueron muy significativos en comparación con el tratamiento convencional, por lo que los autores consideraron que la IT tiene un efecto significativo y es el único tratamiento con efectos a largo plazo en el sistema inmunológico y con el potencial para influir en el curso natural de la enfermedad. En la literatura no encontramos estudios, en población pediátrica, que combinaran las puntuaciones ACT y el escalafón terapéutico GINA para determinar un efecto sobre la enfermedad, en muchos de los estudios no están estandarizado o validadas las diferencias clínicas

en el asma y muchas de las puntuaciones no se definieron²³, evidenciando que en la población pediátrica, existe mucha heterogeneidad en las definiciones y por tanto en algunos de los resultados, sin embargo muchos de los estudios muestran un efecto significativo tanto en la reducción de síntomas como en el uso de medicación. Los datos obtenidos en población adulta y en menor proporción pediátrica del metanálisis realizado en la revisión Cochrane¹⁹, confirma que la inmunoterapia específica para alérgenos puede reducir significativamente los síntomas de asma y los requisitos de medicación, lo cual concuerda con los hallazgos en nuestra población, donde consideramos que el efecto de la IT, fue en general, positivo.

En cuanto a la función pulmonar, observamos cambios estadísticamente significativos en el valor absoluto del VEF1 pre y post broncodilatador, caso contrario para el valor porcentual pre y post broncodilatador del VEF1. En la literatura se han reportado pocos estudios evaluando la eficacia de la inmunoterapia respecto a la mejoría de la función pulmonar por medio de la espirometría, ya que los estudios que evalúan esta variable, utilizan el pico flujo espiratorio. Sin embargo, los pocos estudios que evalúan función pulmonar por medio de la espirometría son contradictorios. El estudio de H. Gozde et al.²⁴, evaluó 50 niños con asma leve a moderada alérgicos a HDM y no encontró en el seguimiento a 3 años cambios significativos en el VEF1. Baris et al. evaluó la eficacia de la IT en 20 niños con asma alérgica a HDM y no encontraron cambios estadísticamente significativos en el FEV1 porcentual en el seguimiento a un año. Resultado contrario el estudio de Riyadh H.²⁵ et al. el cual evaluó 47 niños con asma alérgica a HDM y encontraron mejoría en la función pulmonar, sin embargo, este estudio no especificó los valores del VEF1 antes y después de la IT, por lo que teóricamente no podríamos compararlo con nuestro estudio en términos del VEF1 sino de mejoría de la función pulmonar que en ambos estudios fue positivo. Pifferi et al. evaluó la eficacia de la IT en 15 niños con asma alérgica a HDM²⁶, en cuanto a la función pulmonar en términos de la espirometría y más específicamente, la mejoría del VEF1 antes y después de la IT luego de 3 años de seguimiento, no encontraron cambios significativos. Estos resultados estarían en contra de los hallazgos en el presente estudio, sin embargo, esta observación se ve limitada por el número de pacientes evaluados comparado con el número de pacientes de nuestro estudio.

En cuanto al porcentaje de sensibilización a HDM se observó en más del 90% a Der f y Der p, similar a los datos que se han reportado en la literatura mundial ²⁷.

Adicionalmente el 60% de los pacientes presentaron sensibilización a Blo t, siendo alta si lo comparamos con estudios como el de Sánchez et al.²⁸ donde se observó sensibilización a este alérgeno en un 39%. Sin embargo, solo un 33% de los pacientes pediátricos en nuestro estudio se encontraban con IT con extracto alérgico trío y un 62% con extracto alérgico Duo. Se cree que esta prevalencia en la sensibilización en comparación con otros países europeos o norteamericanos, es más alta en Colombia por ser parte del trópico²⁹

Al hacer un análisis de literatura, nuestro estudio cuenta con una alta muestra de pacientes pediátricos, que ha evaluado el efecto de la IT a HDM con escalas objetivas como el ACT y GINA comparados con otros estudios a nivel mundial^{17,22}. Otros trabajos como el de Yepes et al. evaluaron el efecto de la IT con Der f y Der p sobre la calidad de vida de pacientes con rinitis y asma alérgica en una muestra de pacientes de Colombia mediante dos encuestas validadas. Observaron que al año de seguimiento un porcentaje considerable presentó cambios positivos en términos de calidad de vida, no se evaluaron cambios en escalas terapéuticas. Sin embargo, una de sus limitaciones fue la pequeña muestra de pacientes que evaluaron, iniciaron con 42 pacientes pero para el análisis final sólo contaron con 21 pacientes³⁰. Por lo que el presente estudio además de evaluar escalas objetivas en el control del asma, contó con una muestra más amplia.

Dentro de las limitaciones que tuvimos en nuestro estudio estuvo el número de pacientes, sin embargo, como se mencionó anteriormente, nuestro estudio apunta más a una inferencia científica y no a una inferencia estadística de representatividad poblacional. Adicionalmente no se contó con un grupo control para determinar el efecto de la inmunoterapia en el asma, lo que invita a realizar, en nuestra población, este tipo de estudio, para determinar si los datos obtenidos tendrán el mismo resultado al compararlo con pacientes pediátricos con asma sin manejo con IT, teniendo en cuenta, que si bien en la literatura se ha descrito el efecto benéfico de la IT sobre el asma, la mayoría de los estudios se han realizado en población adulta y en los estudios específicos para población pediátrica los resultados son heterogéneos, resaltando la importancia de continuar con el estudio de los efectos de la It en esta población, teniendo en cuenta factores asociados que puedan influir en el efecto de la IT, lo cual consideramos no se logró abarcar a cabalidad en nuestro estudio. Para futuros trabajos donde se evalúe el efecto de la IT alérgeno específica para HDM es

importante medir otras variables además de las escalas ACT, gravedad y control de GINA, debido a que la IT no sólo impacta en sintomatología, sino en calidad de vida, disminución de uso de medicamentos etc.

CONCLUSIONES

En el presente estudio la IT alérgico específica a HDM generó disminución del uso de medicamentos en términos de la escala GINA y aumento en las puntuaciones de la escala clínica ACT. Adicionalmente se observó un efecto positivo en la función pulmonar dado por el valor absoluto del VEF1 en la espirometría asociado a la IT, sin embargo, en el valor porcentual no se observó un cambio significativo. Estos resultados muestran que el uso de la IT alérgico específica genera una eficacia positiva en escalas clínicas y se correlaciona con la percepción que tienen los pacientes sobre el efecto de este tratamiento sobre su enfermedad, el cual fue mayor al 50% en cerca del 70% de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los pacientes y docentes de la Universidad de Antioquia quienes contribuyeron con el resultado final del estudio. A la dra. Catalina Gómez por la revisión final del manuscrito.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la IPS Universitaria sede Medellín en el año 2018.

REFERENCIAS

1. Russell, R. J. & Brightling, C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin. Sci.* **131**, 1723–1735 (2017).
2. Dennis, R. *et al.* Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann.*

- Allergy Asthma Immunol.* **93**, 568–574 (2004).
3. Dennis, R. J. *et al.* Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm. Med.* **12**, 17 (2012).
 4. Global Initiative For Asthma. *2019 Pocket Guide for Asthma Management: For Adults and Children Over 5 Years.* (2019).
 5. Bousquet, J. *et al.* Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **126**, 926–938 (2010).
 6. Tran, T. N. *et al.* Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* vol. 116 37–42 (2016).
 7. Lötvall, J. *et al.* Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* **127**, 355–360 (2011).
 8. Posa, D. *et al.* Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol. 139 541–549.e8 (2017).
 9. Durham, S. R. Allergen immunotherapy: 100 years on. *Clinical & Experimental Allergy* vol. 41 1171–1171 (2011).
 10. Gaviria, R. *et al.* Sensibilización IgE y las condiciones sociodemográficas como determinantes en la gravedad del asma. *Revista Alergia México* vol. 64 439 (2017).
 11. Yepes-Nuñez, J. J., Gómez, C., Espinoza, Y. & Cardona, R. Impacto de la Inmunoterapia subcutánea con *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus* sobre la calidad de vida de pacientes con rinitis y asma alérgica. *Biomédica* vol. 34 (2014).
 12. Rothman, K. J., Gallacher, J. E. J. & Hatch, E. E. Why representativeness should be avoided. *Int. J. Epidemiol.* **42**, 1012 (2013).
 13. Lue, K.-H. *et al.* Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr. Allergy Immunol.* **17**, 408–415 (2006).
 14. Roberts, G. *et al.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* **73**, 765–798 (2018).
 15. Gandhi, V. D., Davidson, C., Asaduzzaman, M., Nahirney, D. & Vliagoftis, H. House dust mite

- interactions with airway epithelium: role in allergic airway inflammation. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **13**, 262–270 (2013).
16. Lu, Y., Xu, L., Xia, M., Li, Y. & Cao, L. The Efficacy and Safety of Subcutaneous Immunotherapy in Mite-Sensitized Subjects With Asthma: A Meta-Analysis. *Respiratory Care* vol. 60 269–278 (2015).
 17. Dhami, S. *et al.* Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* **72**, 1825–1848 (2017).
 18. Wesley Burks, A. *et al.* *Middleton's Allergy E-Book: Principles and Practice*. (Elsevier Health Sciences, 2019).
 19. Abramson, M. J., Puy, R. M. & Weiner, J. M. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010) doi:10.1002/14651858.cd001186.pub2.
 20. Hui, Y. *et al.* Efficacy analysis of three-year subcutaneous SQ-standardized specific immunotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Exp. Ther. Med.* **7**, 630–634 (2014).
 21. Tsai, T.-C., Lu, J.-H., Chen, S.-J. & Tang, R.-B. Clinical efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children. *Pediatr. Neonatol.* **51**, 14–18 (2010).
 22. Rice, J. L. *et al.* Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma: A Systematic Review. *Pediatrics* **141**, (2018).
 23. van de Griendt, E.-J., Tuut, M. K., de Groot, H. & Brand, P. L. P. Applicability of evidence from previous systematic reviews on immunotherapy in current practice of childhood asthma treatment: a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematic review. *BMJ Open* **7**, e016326 (2017).
 24. Gozde Kanmaz, H., Harmanci, K., Razi, C., Kose, G. & Cengizlier, M. R. Specific immunotherapy improves asthma related quality of life in childhood. *Allergol. Immunopathol.* **39**, 68–72 (2011).
 25. Alzakar, R. H. & Alsamarai, A. M. Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children. *Allergy Asthma Proc.* **31**, 324–330 (2010).
 26. Pifferi, M. *et al.* Benefits of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* **57**, 785–790 (2002).
 27. Acevedo, N., Zakzuk, J. & Caraballo, L. House Dust Mite Allergy Under Changing Environments. *Allergy Asthma Immunol. Res.* **11**, 450–469 (2019).

28. Sánchez-Caraballo, J., Diez-Zuluaga, S. & Cardona-Villa, R. [Sensitization to aeroallergens in allergic patients from Medellin, Colombia]. *Rev. Alerg. Mex.* **59**, 139–147 (2012).
29. Fernández-Caldas, E., Puerta, L., Mercado, D., Lockey, R. F. & Caraballo, L. R. Mite fauna, Der p I, Der f I and Blomia tropicalis allergen levels in a tropical environment. *Clinical & Experimental Allergy* vol. 23 292–297 (1993).
30. Yepes-Núñez, J. J., Gómez, C., Espinoza, Y. & Cardona, R. [The impact of subcutaneous immunotherapy with Dermatophagoides farinae and Dermatophagoides pteronyssinus on the quality of life of patients with allergic rhinitis and asthma]. *Biomedica* **34**, 282–290 (2014).